



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*

A. Ramírez-Rosales^a y E. Cantú-Llanos^{b,*}

^a Programa de Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Monterrey, N. L., México

^b Programa de Medicina Interna, Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Monterrey, N. L., México

Recibido el 8 de diciembre de 2011; aceptado el 12 de abril de 2012

Disponible en Internet el 5 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*;
Mortalidad;
Antibióticos;
México

Resumen

Introducción: *Clostridium difficile* (*C. difficile*) es un bacilo anaerobio gram positivo, capaz de producir diarrea o colitis en el paciente hospitalizado, particularmente aquellos expuestos al uso de antibióticos. Se ha descrito una mortalidad que va de 6% hasta 38%, en pacientes con diarrea asociada a *C. difficile* (DACD).

Objetivo: Determinar la mortalidad hospitalaria en pacientes que presentan DACD. Como objetivo secundario, se registraron los días de estancia hospitalaria y los factores de riesgo para una evolución desfavorable.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohorte de tipo retrospectivo. Se revisaron los expedientes de pacientes hospitalizados con diarrea y una prueba positiva de toxinas A y B para *C. difficile*. Se registró el número de pacientes que fallecieron durante el internamiento, en el cual presentaron DACD. Se documentaron los principales factores asociados a una evolución desfavorable.

Resultados: De 66 pacientes incluidos en el estudio, 6 pacientes (9,1%) fallecieron durante su internamiento. La mediana de edad fue menor en el grupo que no fallecieron con 51,5 años (rango 36 a 66,75), frente a 81,5 años (rango 69,5 a 83,25) ($p = 0,002$), en el grupo que falleció. Los días de estancia hospitalaria fueron de 32,50 días (rango 8,25 a 64,25) en el grupo de pacientes que fallecieron, frente a 6,5 días (rango 4 a 15,75) ($p = 0,045$), en el grupo que no falleció.

Conclusión: Encontramos una mortalidad elevada en pacientes con DACD hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos, lo cual nos obliga a mantener una vigilancia estrecha en esta población, para realizar una detección y tratamiento oportuno.

© 2011 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Cerro del Obispo N.º 7340, Colonia Residencial Mederos, Monterrey, N. L., México. C.P. 64979.
Correo electrónico: doctorcantullanos@hotmail.com (E. Cantú-Llanos).

KEYWORDS

Clostridium difficile-associated diarrhea; Mortality; Antibiotics; Mexico

Intrahospital mortality in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea infection**Abstract**

Background: *Clostridium difficile* (*C. difficile*) is a gram-positive anaerobic bacillus capable of producing diarrhea or colitis in the hospitalized patient, particularly in those exposed to the use of antibiotics, and 6% to 38% mortality in patients with *C. difficile*-associated diarrhea (CDAD) has been described.

Aims: To determine the hospital death rate in patients presenting with CDAD. As a secondary aim, hospital stay and risk factors for unfavorable outcome were recorded.

Methods: A retrospective cohort study was carried out. The case records of hospitalized patients presenting with diarrhea and that tested positive for *C. difficile* through toxin A and B assays were reviewed. The number of non-surviving patients that presented with CDAD during hospitalization was recorded along with the principal factors associated with the worst outcome.

Results: Of the 66 patients enrolled in the study, 6 (9,1%) died during their hospitalization. The median age was lower in the group of surviving patients than in the group of non-surviving patients, with 51,5 years (range 36 to 66,75) and 81,5 years (range 69,5 to 83,25), respectively ($p=0,002$). Hospital stay was 32,50 days (range 8,25 to 64,25) in the group of non-surviving patients and was 6,5 days (range 4 to 15,75) ($p=0,045$) in the group with no deaths.

Conclusions: The elevated mortality found in the hospitalized CDAD patients in the Intensive Care Unit makes the maintenance of strict surveillance in this population imperative so there can be opportune detection and treatment.

© 2011 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

Clostridium difficile (*C. difficile*) es un bacilo anaerobio gram positivo formador de esporas, capaz de producir diarrea o colitis en el paciente hospitalizado, particularmente aquellos expuestos al uso de antibióticos. Esta entidad es infrecuente en el ámbito extrahospitalario, ya que sólo menos del 5% de la población adulta sana se encuentra colonizada por esta bacteria¹. Se estima que el 40% de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos desarrollan diarrea después de su ingreso, siendo la más frecuente aquella ocasionada por *C. difficile*².

Este organismo causa una inflamación aguda del colon, por medio de la liberación de toxinas A y B hacia el lumen intestinal, produciendo un síndrome diarreico que puede ser letal³. La toxina A causa infiltración neutrofílica y daño a la mucosa colónica; la toxina B tiene efectos similares, aunque es 10 veces más citotóxica que la toxina A. Las citocinas, inducidas por las toxinas, inician la liberación de un exudado con células inflamatorias y proteínas de las ulceraciones en la mucosa colónica formando una pseudomembrana, casi patognomónica de la enfermedad.

Dentro de los factores de riesgo reportados en la literatura médica se encuentran: edad mayor de 60 años, larga estancia hospitalaria, enfermedad subyacente severa y supresión crónica del ácido gástrico. Otros factores asociados son: albúmina sérica mayor a 3 g/dL, ingreso a casa de asistencia en menos de un año de su hospitalización, uso de al menos 3 antibióticos diferentes, uso de quinolonas o cefalosporinas, el género femenino y enfermedad renal previa⁴. En varios estudios se ha observado un aumento en la aparición de diarrea asociada a *C. difficile* (DACD), con el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP). Un estudio en el

Reino Unido, demostró que el uso de IBP confiere un riesgo de 2,9 veces mayor para desarrollar DACD en comparación con pacientes que utilizan antagonistas de los receptores de histamina 2⁵. Los datos clínicos y de laboratorio descritos en la literatura médica, como factores de riesgo para una evolución desfavorable e infección severa de *C. difficile* son: el aumento en la frecuencia cardíaca, necesidad de apoyo ventilatorio mecánico, inmunosupresión, cirugía intestinal previa, hipotensión con necesidad de vasopresores, oliguria y más del 30% de bandas, en la biometría hemática⁴.

Sin embargo, la exposición a antimicrobianos es el factor de riesgo más importante demostrándose hasta en un 95% de los pacientes hospitalizados con DACD.

La incidencia de esta patología ha ido incrementándose de manera alarmante en los últimos años, en Estados Unidos se reporta una duplicación de casos del 2000 al 2005 siendo de 11,2 casos por 10.000 personas², con una incidencia anual de 250.000 casos por año⁴. En general, se reporta una incidencia de 1-2% en los pacientes hospitalizados y hasta un 4% en aquellos hospitalizados en cuidados intensivos. No obstante, la colonización se supone es mayor con tasas de hasta 10-20% en pacientes hospitalizados. Hasta un 20% de los pacientes de cuidados intensivos con DACD, progresan a colitis fulminante con un 60% de mortalidad². Se ha descrito un aumento en la mortalidad en pacientes con DACD, como se demostró en el estudio realizado por Kenneally et al., en donde el riesgo de mortalidad fue de 6,1%⁶. Musher et al. reportaron aumento de la mortalidad de 20% y 27% al primer y tercer mes del diagnóstico, respectivamente. En Tasmania se describe una mortalidad de 17,2%⁷, mientras que en el Reino Unido se informa un 38%⁸. El tratamiento de dicha enfermedad varía de acuerdo a la gravedad y recurrencia del cuadro e incluye metronidazol y/o vancomicina,

resinas de intercambio, probióticos, terapia con inmunoglobulina intravenosa y recientemente se ha descrito el trasplante de heces fecales^{9,10}.

El objetivo de este estudio fue determinar la mortalidad intrahospitalaria en pacientes que presentan diarrea asociada a *C. difficile*. Como objetivo secundario se analizaron los factores asociados a una evolución desfavorable.

Material y métodos

Este estudio fue realizado en el Hospital Christus Muguerza de Alta Especialidad de Monterrey, Nuevo León, México. Es un hospital privado el cual cuenta con 162 camas censadas, 14 cubículos de cuidados intensivos y 9 cubículos de cuidados intermedios (23 cubículos UCIA). Con diseño cohorte de tipo retrospectivo, se revisaron los expedientes de pacientes hospitalizados a los cuales se les demostró durante su internamiento la presencia de diarrea, además de una prueba de toxina fecal A y B para *C. difficile* positiva. Se incluyeron pacientes desde enero del 2008 hasta mayo del 2011, hasta completar el tamaño de muestra. El tamaño de esta se calculó mediante la fórmula para estimar proporciones a 2 colas, con valor alfa de 0,05, un error aceptado de 0,10 y tomando como proporción esperada un 38%, según lo encontrado en la literatura. Con estos valores, el tamaño de muestra fue de 64 pacientes¹¹.

Para finalidad de este estudio, se definió a la diarrea asociada a *C. difficile* el presentar al menos 3 evacuaciones en 24 horas, además de marcadores positivos para toxina fecal A y B para *C. difficile*. Se tomaron en cuenta estos factores para el diagnóstico, de acuerdo con lo publicado en la actualización de las guías clínicas de infección por *C. difficile* del 2010, según la Asociación de Epidemiología de América (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), en la cual consideran al estudio de toxinas en heces, la prueba clínica más importante para el diagnóstico (grado de evidencia II B)¹⁰, aunque el estudio más sensible sigue siendo el cultivo de heces.

Se determinó la mortalidad y la causa de muerte, en todos los pacientes incluidos en el estudio. Para el objetivo secundario, se capturaron además las siguientes variables: sexo, edad, presencia de neoplasia y diabetes mellitus (DM), el uso hospitalario de esteroides (vía oral y/o vía intravenosa), uso, cantidad y días de utilización de antibióticos hasta el momento de la positividad de la toxina fecal A y B, el uso de inhibidores de bomba de protones a su ingreso, uso de antagonistas H2 a su ingreso, los niveles de albúmina y leucocitos a su ingreso, duración de estancia hospitalaria en cuarto general (piso) y/o en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y tratamiento utilizado posterior al establecerse el diagnóstico de DACD. El tipo de medicamento utilizado (antibióticos, IBP, antagonista H2, esteroides) fue decisión de los médicos tratantes, no se influyó de ninguna manera para este estudio. Los medicamentos utilizados previos a su ingreso hospitalario no pudieron ser documentados, debido a que no estaba constatado en los expedientes.

El manejo de datos y análisis estadístico se realizó con el *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS v10,0, Chicago, Illinois, EE. UU.). Se realizó el análisis estadístico de las variables según el tipo de variable y su distribución. Para evaluar la distribución de ambos grupos, se determinó

la asimetría y curtosis. Para evaluar los factores de riesgo para una evolución desfavorable, los pacientes fueron divididos en 2 grupos: aquellos que fallecieron (grupo defunción) y aquellos que no fallecieron (grupo no defunción). Se analizaron las variables cuantitativas de distribución no paramétrica determinando la *U* de Mann Whitney. La asociación de las variables cualitativas entre ambos grupos, se realizó mediante la prueba exacta de Fisher debido al tamaño del grupo defunción ($n = 6$). Se documentaron los días de estancia intrahospitalaria (cuidados intensivos y/o piso) y se dividieron los pacientes con estancia prolongada (mayor o igual a 5 días) y aquellos de estancia corta. Posteriormente, se analizaron las variables en ambos grupos para poder establecer una posible asociación. Para las variables numéricas que fueran de distribución normal se realizó la prueba *T* de student y la prueba de *Mann-Whitney* para las de distribución no paramétrica. En cuanto a las variables cualitativas, se realizó el análisis mediante la realización de *ji cuadrada* en aquellos con suficiente número de pacientes ($n \geq 5$), en los restantes se realizó la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Se analizaron 66 pacientes, de los cuales 32 (48%) fueron de sexo masculino y 34 (52%) de sexo femenino. El promedio de edad fue de 53,6 años. Solo 6 pacientes (9,1%) fallecieron, de los cuales 3 tuvieron diagnóstico de sepsis como causa de defunción y de estos, sólo un paciente tenía como origen el tracto digestivo. El motivo de defunción en los restantes fue muerte súbita cardíaca, secundaria a estenosis aórtica severa ($n = 1$), encefalopatía hipóxico-isquémica ($n = 1$) e isquemia mesentérica ($n = 1$). Se encontró que los 6 pacientes que fallecieron (100%), estuvieron internados en la UCIA contra sólo 10 pacientes del grupo no defunción (17%) ($p \leq 0,001$). Todos los pacientes que fallecieron, tuvieron tratamiento con antibióticos hospitalarios previo al diagnóstico, frente a sólo 26 de los 60 pacientes que no fallecieron (43%), con una diferencia significativa ($p = 0,010$) (Tabla 1).

El número de antibióticos hospitalarios previos al diagnóstico de DACD fue un antibiótico en 15 (22,7%), 2 antibióticos en 9 (13,6%), 3 antibióticos en 4 pacientes (6,1%), en 2 pacientes (3%) se utilizaron 4 antibióticos y en 2 pacientes (3%) se utilizaron más de 5 antibióticos. El antibiótico más utilizado para el tratamiento de la DACD fue metronidazol por vía oral en 21 (31,8%) pacientes, seguido de metronidazol intravenoso en 15 (22,7%), vancomicina vía oral en 9 (13,6%) y en 10 (15,1%) no se agregaron antibióticos.

La mediana de edad en el grupo con defunción fue de 81,5 años (rango intercuartílico, RQ 69,5 a 83,2) comparado con 51,5 años (RQ 36 a 66,75) del grupo sin defunción ($p = 0,002$); el promedio de días de uso de antibióticos hasta el diagnóstico de DACD fue de 6 días (RQ 17,25) en el grupo de defunción frente a 0,00 días (RQ 4), en los que no fallecieron ($p = 0,007$). Los días de estancia hospitalaria (tanto en la Unidad de Cuidados Intensivos como en piso de Medicina Interna) fue mayor en el grupo de los pacientes que fallecieron: 32,5 días (RQ 56) contra 6,5 días en el grupo sin defunción (RQ 11,75) ($p = 0,045$) (Tabla 2).

Tabla 1 Factores asociados a defunción, en sujetos con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile* (Variables categóricas)

	Grupo con defunción (n, %)	Grupo sin defunción (n, %)	p
Sexo	M 3 (50%) F 3 (50%)	M 29 (48,3%) F 31 (51,7%)	1,000
Neoplasia	3 (50%)	10 (16,7%)	0,085
DM	2 (33,3%)	16 (26,7%)	0,661
IBP IH	6 (100%)	47 (78,3%)	0,589
Anti H2 IH	0 (0%)	7 (11,9%)	1,000
Antibiótico intrahospitalario	6 (100%)	26 (43,3%)	0,010
Esteroides intrahospitalario	2 (33,3%)	10 (16,7%)	0,298
UCIA	6 (100%)	10 (16,7%)	< 0,001

Asociación mediante exacta de Fisher. M: masculino; F: femenino; DM: diabetes mellitus; IBP IH: inhibidor de bomba de protones intrahospitalario; Anti H2: antagonistas del receptor histamina 2, UCIA: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 2 Factores asociados a defunción, en sujetos con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile* (Variables numéricas)

	Grupo con defunción	Grupo sin defunción	p
Edad	81,5 años (RQ 13,75)	51,5 años (RQ 32)	0,002
Días de uso de antibióticos	6 días (RQ 17,25)	0,00 (RQ 4)	0,007
Albúmina	3,5 g/dL (RQ 1,175)	4 g/dL (RQ 0,775)	0,189
Leucocitos	10,42 K/uL (RQ 7,505)	8.950 K/uL (RQ 5,0725)	0,147
Estancia UCIA	26,5 días (RQ 43,25)	0,00 día (RQ 0,00)	< 0,001
Estancia Hospital	1 día (RQ 21,25)	5 días (RQ 7,75)	0,104
Estancia Total	32,50 días (RQ 56)	6,5 días (RQ 11,75)	0,045

Datos expresados como medianas y rangos intercuantiles (RQ). Asociación mediante prueba de Mann-Whitney. UCIA: unidad de cuidados intensivos.

Se analizó de manera secundaria, la estancia intrahospitalaria prolongada (mayor o igual de 5 días de estancia, tanto en UCIA como en piso general o la suma de ambos), y se revisaron las variables demográficas en ambos grupos. Del total de pacientes sólo 39 (59,1%) estuvieron internados por más de 5 días. En 36 pacientes (92,3%) del grupo de estancia prolongada se utilizaron IBP de manera hospitalaria, en comparación con 17 pacientes (63%) de corta estancia

($p = 0,003$). En el grupo de estancia hospitalaria prolongada en 26 pacientes (66,7%) se utilizaron antibióticos previo al diagnóstico, mientras que en el grupo de corta estancia sólo se utilizaron en 6 pacientes (22,2%) ($p \leq 0,001$). Con respecto al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos se registraron 14 pacientes (35,9%) del grupo de estancia prolongada, en comparación con 2 pacientes (3,7%) en el grupo de corta estancia intrahospitalaria ($p = 0,008$). Los pacientes

Tabla 3 Factores asociados a duración de estancia, en pacientes con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*

	Grupo estancia prolongada	Grupo de estancia corta	p
Sexo	M 19 (48,7%) F 20 (51,3%)	M 13 (48,1%) F 14 (51,9%)	0,964
Neoplasia	8 (20,5%)	5 (18,5%)	0,841
DM	8 (20,5%)	10 (37%)	0,138
IBP IH	36 (92,3%)	17 (63%)	0,003
Anti H2	4 (10,3%)	3 (11,1%)	0,940
Antibiótico intrahospitalario	26 (66,7%)	6 (22,2%)	< 0,001
Esteroides intrahospitalario	10 (25,6%)	2 (7,4%)	0,059
Edad	56,41 años media	49,74 años media	0,182
Nivel de Albúmina	3,9 g/dL (RQ 0,925)	4 g/dL (0,692)	0,189
Nivel de Leucocitos	8,71 K/uL (RQ 7,12)	9,36 K/uL (4,1)	0,147
Estancia UCIA	14 pacientes (35,9%)	2 pacientes (3,7%)	0,008

T student en edad. Resto variables numéricas prueba de Mann-Whitney. Variables categóricas mediante ji cuadrada. M: masculino; F: femenino; DM: diabetes Mellitus; IBP IH: inhibidor de bomba de protones intrahospitalario; Anti H2: antagonista del receptor de histamina 2; UCIA: unidad de cuidados intensivos.

con estancia intrahospitalaria prolongada tenían una mayor de edad con una media de 56,41 años de edad, frente 49,74 años ($p = 0,182$) (Tabla 3).

Discusión

Encontramos una mortalidad cruda de 9,1% en los pacientes con DACD. Creemos que la amplia diferencia reportada en la literatura médica, puede ser explicada por las distintas modalidades que existen para el abordaje y diagnóstico esta entidad. El aumento de la incidencia así como en la severidad del cuadro clínico y la mortalidad, ha modificado el impacto que produce esta patología en la UCIA. Debido a que la población más vulnerable son los enfermos críticos y a que se trata de una enfermedad principalmente nosocomial e infecto-contagiosa, es fundamental establecer medidas preventivas dentro de los hospitales. Dentro de éstas, el uso de guantes por el personal médico y la higiene de manos son aquellas con mayor nivel de evidencia¹⁰.

Contrario a lo demostrado en otras publicaciones, donde el estado de supresión inmune (diabetes mellitus, neoplasia), el uso de esteroides, la hipoalbuminemia o leucocitosis son factores de riesgo para una evolución desfavorable e infección severa, en nuestro trabajo no se demostró una diferencia significativa. Se encontró diferencia con respecto a la edad, siendo mayor en aquellos que fallecieron, los días de uso de antibióticos y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. De acuerdo a la literatura, la edad avanzada y la severidad de la enfermedad son los factores identificados con mayor asociación para mortalidad en pacientes críticos⁶.

La sintomatología por DACD puede iniciar desde un día posterior a la administración de antibióticos hasta 10 semanas¹⁰, en nuestro trabajo fue de 6 días, sin embargo tenemos la limitante que los pacientes con uso de antibióticos de manera ambulatoria no fue constatado en el expediente, esta cifra representa solamente al grupo de pacientes que fallecieron. Las manifestaciones clínicas varían desde diarrea hasta colitis fulminante, la ausencia de criterios específicos para la definición de riesgo y severidad puede ser un factor contribuyente al aumento de la mortalidad, debido a que el tratamiento varía de acuerdo a la presentación.

El tratamiento óptimo varía según la gravedad del cuadro clínico, sin embargo el inicio de terapia adyuvante como resinas de intercambio, probióticos así como la terapia con inmunoglobulina intravenosa no ha sido estudiada, y en este momento no existe indicación específica para su administración. Se ha descrito que el trasplante de heces fecales, también puede ser útil principalmente en DACD recurrente. La recurrencia se observa frecuentemente en aquellos mayores de 65 años y con estancia intrahospitalaria prolongada hasta en un 50% a 65%⁹. Debido a que la depleción de flora intestinal forma parte primordial de la fisiopatología por *C. difficile*, la utilización de heces fecales donadas y administradas por medio de enemas de retención, colonoscopia o por sonda nasogástrica, puede reemplazar efectivamente la flora intestinal en estos pacientes⁹. En nuestro estudio no fue utilizado este tipo de tratamiento.

Los antibióticos de predilección para el tratamiento de la DACD son el metronidazol y la vancomicina, según la literatura en ambos casos la vía de administración preferida es

la oral debido a la concentración que alcanza en el lumen intestinal, sin embargo el metronidazol intravenoso también puede alcanzar concentraciones adecuadas en colon, debido a su excreción biliar y al exudado de la mucosa colónica. La indicación de los antibióticos se basa en la severidad de la enfermedad, sin embargo el problema radica en que los criterios para definirla son subjetivos y carecen de sustento debido a la variedad de las manifestaciones clínicas⁴. En nuestro estudio no se influyó en el tipo de antibiótico, ni la vía de administración aunque encontramos que lo utilizado se apega a las recomendaciones actuales, al haber obtenido $\geq 65\%$ de pacientes con metronidazol o vancomicina.

La estancia hospitalaria prolongada (mayor o igual a 5 días) sólo se asoció con el uso de antibióticos intrahospitalarios, uso de IBP desde el primer día de hospitalización, así como el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Este estudio tiene limitaciones que debe de mencionarse como: el hecho de que los antibióticos administrados antes del internamiento no se documentaron, debido a la metodología del estudio. De igual manera, pudieran existir pacientes en los cuales no se documentó DACD y no fueron incluidos, debido a que no se influyó en el abordaje diagnóstico.

En conclusión, es evidente que la infección por *C. difficile* confiere un riesgo de mortalidad adicional en estos pacientes, que usualmente cuentan con mayor cantidad de factores de riesgo para mortalidad y evolución desfavorable. Al ser una enfermedad que exhibe un incremento en incidencia y mortalidad, la prevención sigue siendo pieza fundamental para la contención de la enfermedad. En nuestra serie, la DACD tiene una elevada mortalidad en pacientes con diarrea en la UCIA por lo que consideramos conveniente contar con una escala de riesgo para desarrollar DACD, y poder identificarla de manera temprana y establecer un tratamiento oportuno.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Efron PA, Mazuski JE. Clostridium difficile Colitis. Surg Clin North Am. 2009;89:483–500.
2. Riddle DJ, Dubberke ER. Clostridium difficile Infection in The Intensive Care Unit. Infect Clin Dis North Am. 2009;23:727–43.
3. Musher DM, Aslam S. Treatment of Clostridium difficile colitis in the critical care setting. Crit Care Clin. 2008;24:279–91.
4. McFee RB, Abdelsayed GG. Clostridium difficile. Dis Mon. 2009;55:439–70.
5. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. Use of gastric acid suppressive agents and the risk of community acquired Clostridium difficile associated disease. J Am Med Assoc. 2007;23:2989–95.
6. Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, et al. Analysis of 30-Day Mortality for Clostridium difficile-Associated Disease in the ICU Setting. CHEST. 2007;132:418–24.

7. Halim HA, Peterson GM, Friesen WT, et al. Case-controlled review of *Clostridium difficile* associated diarrhea. *J Clin Pharm Ther.* 1997;22:391–7.
8. Bhangu S, Bhangu A, Nightingale A, et al. Mortality and risk stratification in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Colorectal Dis.* 2010;12:241–6.
9. Macconnachie AA, Fox R, Kennedy DR, et al. Fecal transplant for recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea: a UK series. *Q J Med.* 2009;102:781–4.
10. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults 2010 Update by the Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31: 431–55.
11. Velasco-Rodriguez VM, Martínez-Ordaz VA, Roiz-Hernández J. *ycols Muestreo y tamaño de muestra* Buenos aires Editorial e-libro net. 2003:41–4.